ITEM 187 : FIEVRE CHEZ L'IMMUNODEPRIME

Immunodépression : - Impossibilité de mettre en place une réponse immunitaire adaptée vis-à-vis d'agents infectieux endogènes ou exogènes
- **Signes cliniques minorés**, rendant difficile l'appréciation de la gravité clinique, sous-estimée
- Possibilité de **multiplication rapide** de l'agent infectieux en cause
- Potentielles infections à **germes opportunistes**

→ Toute fièvre aiguë chez un immunodéprimé, est d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire → **urgence diagnostique**

Type d'immunodépression

Mécanisme	Etiologie	Site	Principaux pathogènes	
Neutropénie : Déficit du système immunitaire inné (phagocytose, présentation d'antigène)	- **Leucémie** - **Chimiothérapie** - **Radiothérapie** - **Aplasie médullaire** - **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**	**Poumons** **Périnée** **Peau** **Cavité buccale** **ORL** **Tube digestif**	Précoce	- **BGN** : *E. coli, Pseudomonas, Klebsiella* - **CGP** : *S. aureus*, staphylocoque coagulase négative, streptocoque - **HSV** (mucite)
Anomalies fonctionnelles des PNN ou macrophages	- **Chimioradiothérapie** - **Granulomatose chronique familiale**		Tardif	- **Infection fongique invasive** : *Candida, Aspergillus*
Hypo-gamma-globulinémie	- Acquise : **myélome, Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique** - **DICV** - Agammaglobulinémie congénitale	**Poumon** **Sang**	- **Pneumocoque ++** - ***Haemophilus influenzae*** - **Méningocoque** - **Protozoaire intracellulaire :** ***Plasmodium, Babesia***	
Asplénie : Déficit lymphocytaire B, humoral, du complément et de l'opsonisation	- **Splénectomie** - **Fonctionnelle** : drépanocytose…			
Déficit en complément Défaut de phagocytose, de chimiotactisme leucocytaire, d'activation du complexe d'attaque membranaire	- **Congénital**	**Méninge** **Sang**	- Bactéries encapsulées (**Méningocoque ++)**	
Déficit de l'immunité cellulaire	- **Infection VIH** avec CD4 < 200 - **Corticothérapie prolongée** - **Immunosuppresseur** - **Post-transplantation** : cellules hématopoïétiques ou organe solide - **LLC, lymphome de Hodgkin** - **Déficit congénital**	**Méninge** **SNC** **Œil** **Poumons** **Sang** **…**	- **Bactérie opportuniste** : *Listeria*, *Salmonella*, mycobactérie (tuberculose et atypique), *Nocardia, Legionella* - **Champignon** : *Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans* - **Parasite** : toxoplasmose - **Virus :** *Herpesviridae*, HPV, JC, BK virus	
Autres	**- Diabète =** hyperglycémie : - Baisse de l'activité phagocytaire - Baisse du chimiotactisme - Baisse du pouvoir bactéricide des polynucléaires **- Insuffisance rénale chronique** : - Baisse modérée de l'immunité cellulaire - Altération de la phagocytose des monocytes **- Cirrhose, éthylisme chronique :** altération du chimiotactisme des leucocytes → pneumonies à pneumocoques et infection de liquide d'ascite à entérobactérie ++			

Prévention

Vaccins	- Recommandations spécifiques selon le type d'immunodépression - **Vaccins vivants atténués** contre-indiqués en cas d'immunodépression profonde (sauf asplénie)
Infections bactériennes	- **Cathéter central** : mise en place en milieu protégé, asepsie stricte lors de toute utilisation - **Supplémentation en Ig polyvalentes** en cas d'hypogammaglobulinémie - **Antibioprophylaxie par pénicilline V** en cas d'asplénie - **Dépistage/traitement d'une infection tuberculeuse latente** : VIH, avant immunosuppression programmée ou mise sous anti-TNFα

<table>
<tr><td>Prévention</td><td>Infections parasitaires et fongiques</td><td colspan="2">- Prophylaxie toxoplasmose et pneumocystose par cotrimoxazole : transplanté d'organe, immunosuppresseur ou patient VIH si CD4 < 200 (ou ≤ 15%)
- Cure d'ivermectine ou albendazole si risque d'anguillulose : séjour tropical prolongé (Afrique subsaharienne, DOM-TOM…) ou hyperéosinophilie inexpliquée
- RHD de prévention de la toxoplasmose</td></tr>
<tr><td rowspan="9">NEUTROPENIE</td><td colspan="3">Neutropénie fébrile : - Agranulocytose = PNN < 500/mm^3
- Fièvre ≥ 38,3° ou 2 prises de températures ≥ 38° à 1h d'intervalle
- Origine indéterminée (60%) : porte d'entrée, foyer infectieux et agent infectieux inconnus
- Cliniquement documentée (10%) : porte d'entrée ou foyer infectieux identifié
- Microbiologiquement documentée (30%) : agent infectieux documenté (dans 95% des cas sur l'hémoculture)</td></tr>
<tr><td>FdR</td><td colspan="2">- Profondeur : risque infectieux important pour PNN < 500/mm^3, majeur pour PNN < 100/mm^3
- Durée : risque infectieux plus important > 1 semaine
- Rapidité d'installation</td></tr>
<tr><td>Cause</td><td colspan="2">- Chimiothérapie (le plus souvent) : après un délai d'apparition de 2 à 10 jours
- Hémopathie : leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique, phase initiale d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, aplasie médullaire
- Radiothérapie
- Intolérance médicamenteuse : toxicité directe ou mécanisme immuno-allergique
- Cause congénitale
- Neutropénie cyclique</td></tr>
<tr><td>Porte d'entrée</td><td colspan="2">- Tube digestif (de la cavité buccale au périnée) : le plus fréquent (lésions buccales induites, translocations infectieuses, modification du microbiote)
- Cutanée ou sur cathéter veineux central
- Pulmonaire</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Agents infectieux</td><td>Bactérie</td><td>→ Gram positif dans 2/3 des cas ou Gram négatif dans 1/3 des cas
- Staphylocoque coagulase négative (très fréquent) : souvent multi-résistant, entrée par cathéter veineux central le plus souvent, bactériémie de bon pronostic
- S. aureus : origine cutanée ou sur cathéter central veineux
- Autre CGP : streptocoque, pneumocoque
- Entérobactérie = E. coli, Klebsiella (fréquent) : origine digestive ou urinaire, rarement respiratoire, souvent multi-résistante (après antibiothérapies itératives et transmissions croisées)
- Pseudomonas aeruginosa (5%, mais 1ère cause de mortalité par infection) : colonisation du tube digestif ou des voies respiratoire</td></tr>
<tr><td>Mycose</td><td>→ En cas de neutropénie prolongée > 1 semaine
- Candida : candidose buccale quasi-systématique, colonisation digestive fréquente, candidémie et localisation profonde (foie, rate) chez les patients traités pour leucémie aiguë ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Aspergillus, zygomycète (Mucor): contamination aérienne, atteinte pulmonaire et sinusienne.</td></tr>
<tr><td>Virus</td><td>- Herpesviridae : fréquent, précoce, associé à la mucite</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Particularités diagnostiques</td><td>Clinique</td><td>- Examen clinique souvent pauvre (absence d'inflammation), fièvre souvent isolée
- Signes cliniques mineurs pour des infections évoluées</td></tr>
<tr><td>Paraclinique</td><td>- Pneumopathie débutante : auscultation souvent normale, RP normale dans 40% des cas
- Méningite : LCR possiblement sans pléiocytose
- Infection urinaire : leucocyturie souvent absente</td></tr>
<tr><td>Int</td><td colspan="2">- Courbe thermique
- Signes associés
- Traitements en cours et récents (date de la dernière chimiothérapie, antibiotiques, immunosuppresseur, G-CSF), allergie
- Antécédents infectieux, notamment colonisation connue par BMR</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">- Constantes : température, FC, PA, FR, conscience, diurèse
- Recherche de signes de gravité : sepsis/choc septique
- Recherche de foyer infectieux : examen clinique complet</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS-Pq, CRP ± PCT
- Bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), bilan rénal, bilan hépatique</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">NEUTROPENIE</td><td>Microbiologie</td><td colspan="4">- Hémocultures systématiques avant toute antibiothérapie : 2 paires à intervalle bref (10 minutes)
➙ En cas de voie centrale : hémocultures couplées simultanées en périphérie et en central avec mesure du temps différentiel de pousse (infection de cathéter central si différentiel de pousse > 2h)
- BU + ECBU systématique (même en l'absence de leucocyturie)
± Coproculture +- recherche de Clostridium difficile
± Prélèvement de gorge</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="4">- RP indiquée, mais peu sensible
- Scanner thoracique non injecté : quasi-systématique si neutropénie ≥ 1 semaine ou signes respiratoires
- Examen guidé : PL, ponction pleurale, endoscopie bronchique avec LBA, culture de cathéter…</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Orientation</td><td>Neutropénie fébrile à faible risque</td><td colspan="3">= Non profonde (PNN > 100/mm^3), de durée prévisible < 7 jours, sans signe de gravité ni intolérance digestive chez un malade sans comorbidité ➙ PEC ambulatoire possible
± Utilisation du score MASCC : à bas risque si ≥ 21
- Antibiothérapie orale par Augmentin® + ciprofloxacine pendant 5 jours
- Sous étroite surveillance clinique à 24-48h</td></tr>
<tr><td>Autres cas</td><td colspan="3">= En l'absence d'élément favorable, ou si la fièvre persiste > 24-48h
- Hospitalisation en service spécialisé, voire en réanimation si sepsis/choc septique</td></tr>
<tr><td rowspan="4">TTT</td><td rowspan="4">Antibiothérapie</td><td colspan="3">= Probabiliste, urgente, débutée après les prélèvements (sans attendre les résultats, ni retarder l'antibiothérapie), à large spectre (entérobactérie + streptocoque ± Pseudomonas si prévue de longue durée), bactéricide
- Réévaluation systématique à 48-72h, ou avant si aggravation clinique
- Durée : toute la période de neutropénie. Arrêt quand PNN > 0,5, apyrexie depuis > 48h si aucun agent infectieux n'est identifié
➙ Risque d'aggravation lors de la sorte d'aplasie par afflux de polynucléaires (notamment en cas d'infection pulmonaire)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Aplasie de durée prévisible</td><td>< 7 jours et sans hospitalisation</td><td>- Augmentin® + Ciprofloxacine</td></tr>
<tr><td>≥ 7 jours ou avec hospitalisation</td><td>- β-lactamine large spectre antipyocyanique :
. Pipéracilline-tazobactam ou
. C3G : ceftazidime, céfépime
. Carbapénème (atcd ou FDR de BLSE) : imipenème, méropénème
± Amikacine
± Vancomycine</td></tr>
<tr><td colspan="2">- β-lactamine en monothérapie initialement
- Aminoside (amikacine) si :
. Sepsis/choc septique
. Suspicion de BGN multi-résistant : Pseudomonas…
- Vancomycine si :
. Infection cutanée ou suspicion clinique d'infection sur voie veineuse centrale (pus à l'orifice d'entrée, tunnellite, dermohypodermite)
. Sepsis/choc septique
. Colonisation connue à SARM
. CGP à l'hémoculture (en attendant l'identification)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Persistance de la fièvre > 72h</td><td>Infection fongique invasive</td><td>- Bilan : - Antigénémie aspergillaire
- Scanner thoracique + sinus
- Voire fibroscopie bronchique avec LBA
- Ajout systématique d'un antifongique en probabiliste si fièvre persistante</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td>- Foyer infectieux profond : TDM abdomino-pelvien
- Endocardite infectieuse : échographie cardiaque
- Thrombophlébite septique (notamment sur cathéter) : Doppler veineux</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>TTT</td><td>Mesures associées</td><td>- Isolement protecteur : précautions complémentaires « contact » + « gouttelettes »
- G-CSF utile dans certaines indications
- Prendre contact avec le service de prise en charge habituelle</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ASPLENIE</td><td colspan="3">- Cause : - Anatomique : splénectomie
- Fonctionnelle : drépanocytose, lupus, polyarthrite rhumatoïde, amylose
- Risque de bactériémie foudroyante à bactérie encapsulée : pneumocoque (dans 95% des cas, malgré vaccination), méningocoque, Haemophilus influenzae (± Klebsiella, Salmonella et E. coli (K1) : encapsulé ou non selon le sérotype)
- Gravité majorée en cas d’infection par protozoaires intracellulaires : Plasmodium, Babesia…</td></tr>
<tr><td>CAT en cas de fièvre</td><td colspan="2">- Prélèvements : hémocultures ++
- Antibiothérapie probabiliste urgente, active sur les bactéries encapsulées (pneumocoque surtout) : C3G injectable (céfotaxime, ceftriaxone) en cas de fièvre inexpliquée
- En l’absence de contact médical : prise d’amoxicilline par le patient</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td colspan="2">- Vaccins conjugués : pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque
- Vaccination antigrippale annuelle
- Antibioprophylaxie orale par pénicilline V (oracilline) : 2 ans chez l’adulte ou 5 ans chez l’enfant
- En cas d’allergie à la pénicilline : macrolide</td></tr>
</table>